Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Klinische Untersuchung über die atemanaleptische Wirkung von TRH im Vergleich zur Fentanyl-Antagonisierung mit Naloxon bei Patienten nach Flunitrazepam-Fentanyl-Kombinationsnarkosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ADELHEID GLÖSER
aus Stuttgart

1984

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Klinische Untersuchung über die atemanaleptische Wirkung von TRH im Vergleich zur Fentanyl-Antagonisierung mit Naloxon bei Patienten nach Flunitrazepam-Fentanyl-Kombinationsnarkosen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ADELHEID GLÖSER
aus Stuttgart

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. V. Hempel
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Kretschmer

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. V. Hempel für die Überlassung des Themas dieser Untersuchung sowie für die Beratung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Ferner danke ich den Anästhesisten Herrn Dr. R. Dangelmaier und Herrn Dr. G. Lenz für ihre tatkräftige und bereitwillige Unterstützung bei meinen Untersuchungen

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

Fragestellung der Untersuchung 3

2. BEDEUTUNG DES TRH FÜR DIE KLINISCHE MEDIZIN . . 4

2.1 TRH Im Regulationssystem der Schilddrüse 4
2.2 Neurotrope Wirkungen des TRH 6
2.3 Hypothetischer Wirkungsmechanismus 8

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN 10

3.1 Untersuchungsgang 10
3.2 Statistische Auswertung 14
3.3 Ergebnisse 15

4. DISKUSSION 33

4.1 Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse . 33
4.2 Vergleich mit anderen Untersuchungen 35
4.3 Schlußfolgerung 36

5. ZUSAMMENFASSUNG 38

6. LITERATURANGABEN 40

1. EINLEITUNG

SCHALLY und GUILLEMIN (53,54) gelang es 1969, das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) aus Schafshypothalami erstmals zu isolieren. In den Folgejahren wurde die Struktur aufgeklärt und die Synthese des ersten hypothalamisch hypophyseotropen Hormons durchgeführt (19). Es handelt sich um ein Tripeptid, das aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Histidin und Prolin besteht (19).

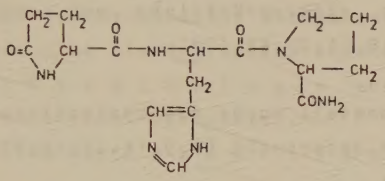


Abb.1 Strukturformel von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon (L-Pyroglutamyl-L-Histidyl-L-Prolinamid)

Experimentelle Untersuchungen haben ergeben, daß das synthetische TRH sich weder in seinen chemischen noch physiologischen und biologischen Eigenschaften vom natürlichen TRH unterscheidet (10). Außerdem ist bisher keine Artspezifität der hypophyseotropen Hormone bekannt (51).

Das TRH, das die spezifische Stimulierung von TSH aus dem Hypophysenvorderlappen bewirkt, wird heute zum Hypophysenfunktionstest sowie in der Frühdiagnose von Hypophysentumoren beim Menschen eingesetzt (50).

Außerdem soll TRH einen starken Reiz auf die Prolactinsekretion ausüben (51). Es wird berichtet, daß akuter

Streß zu einer Hemmung der TSH-Sekretion, gleichzeitig aber zur Förderung der Prolactin-Ausschüttung führt (26). Diese Wirkung von TRH, die Sekretion von Prolactin zu stimulieren, variiert etwas von Spezies zu Spezies, konnte für den Menschen jedoch klar bewiesen werden (31).

Schon bald nach der Synthese wurde erkannt, daß TRH neben seinen endokrinen Wirkungen auch ein breites Spektrum neurotroper Effekte aufweist (25). Neben seinem Einsatz in der Diagnostik wurden daher in Tierexperimenten und klinischen Prüfungen auch seine therapeutischen Möglichkeiten geprüft (40). Klinische Studien bei Depression, Manie, Schizophrenie, Parkinson und anderen Indikationen erbrachten nach anfänglich vielversprechenden Berichten später widersprüchliche und enttäuschende Resultate (1,6,18,21,23,44,47).

Tierexperimentell wurde die analeptische Wirkung des TRH eingehend untersucht (8,9,11,13,14,33,39). Dabei beobachtete man:

- gesteigerte Vigilanz (33)
- Atmungsstimulation (13,33)
- Narkoseverkürzung nach Pentobarbital und Alkohol (7,8, 9,13,15,27,43,46,55)
- Steigerung des Muskeltonus bzw. Aufhebung von medikamentös induzierter Muskelrelaxation (7,33,34,36,43)
- motorische Anregung (13,14,33,34)
- Potenzierung der Effekte von L-Dopa und Serotonin (5-Hydroxytryptamin) (33,39)
- Antagonisierung der Reserpin-Hypothermie (33,36)

Allgemein wird angenommen, daß die "ergotrope" Funktion in der Phylogenese der endokrinen Funktion des TRH zeit-

lich vorausgeht (40). Diese Annahme stützt sich auf die Beobachtung, daß TRH im Gehirn von primitiven Fischen, die keine Schilddrüse besitzen, nachgewiesen wurde (30).

Fragestellung

In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen wurden ergotrope Funktionen von TRH beobachtet. Das Ziel der vorliegenden Studie war, folgende ergotrope Wirkungen von TRH zu überprüfen:

Die a t e m a n a l e p t i s c h e Wirkung des TRH wurde anhand der arteriellen Blutgasanalyse nach einer fentanylbedingten Atemdepression beurteilt.
Die B e w u ß t s e i n s l a g e wurde über einen Zeitraum von 60 min. beobachtet.
Außerdem wurde die S c h m e r z s c h w e l l e geprüft.

Eine Kontrollgruppe erhielt Naloxon.

Es wäre von Bedeutung, wenn TRH die analgetische Wirkung von Fentanyl nicht beeinträchtigen, gleichzeitig jedoch die unerwünschte Atemdepression antagonisieren würde.

2. BEDEUTUNG DES TRH FÜR DIE KLINISCHE MEDIZIN

2.1 TRH im Regulationssystem der Schilddrüse

Die Schilddrüse ist einer homöostatischen Regulation unterstellt (24). Regulator ist das thyreotrope Hormon (TSH) des Hypophysenvorderlappens. Die TSH-Inkretion wird durch das TRH aus dem Hypothalamus kontrolliert, das den Hypophysenvorderlappen per diffusionem erreicht. Als zu regulierende Größe gilt der Blutspiegel an Schilddrüsenhormonen, insbesondere der an Trijodthyronin. Sein Absinken oder Ansteigen wird vom Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen wahrgenommen und mit einer vermehrten oder verminderten TSH-Abgabe beantwortet.

Die Gabe von TRH führt bei intakter Hypophyse zu einer TSH-Ausschüttung mit einem Maximum nach etwa 30 min., der bei normaler Schilddrüsenfunktion eine Erhöhung des Trijodthyronins (T3) und Thyroxins (T4) nach 3 - 4 Stunden folgt.

Bei Hyperthyreose und bei Hypophysenschädigung ist durch TRH keine TSH-Ausschüttung zu erzielen (negativer TRH-Test), während eine sekundäre "hypothalamische" Hypothyreose bei intakter Hypophyse mit erhöhten TSH-Plasmawerten reagiert (24).

Die besondere Bedeutung liegt in der Möglichkeit, die Differentialdiagnose zwischen hypophysärer und hypothalamisch bedingter sekundärer Hypothyreose klären zu können.

Dies kann auch therapeutisch genutzt werden. RETIENE et al.(50) berichten von Patienten mit hypothalamisch bedingter Hypothyreose, die mit synthetischem TRH auf Dauer substituiert wurde. Die Patienten wurden über eine längere Zeitdauer täglich mit 20 mg TRH per os behandelt, wobei das Hormon ausnahmslos gut vertragen wurde.

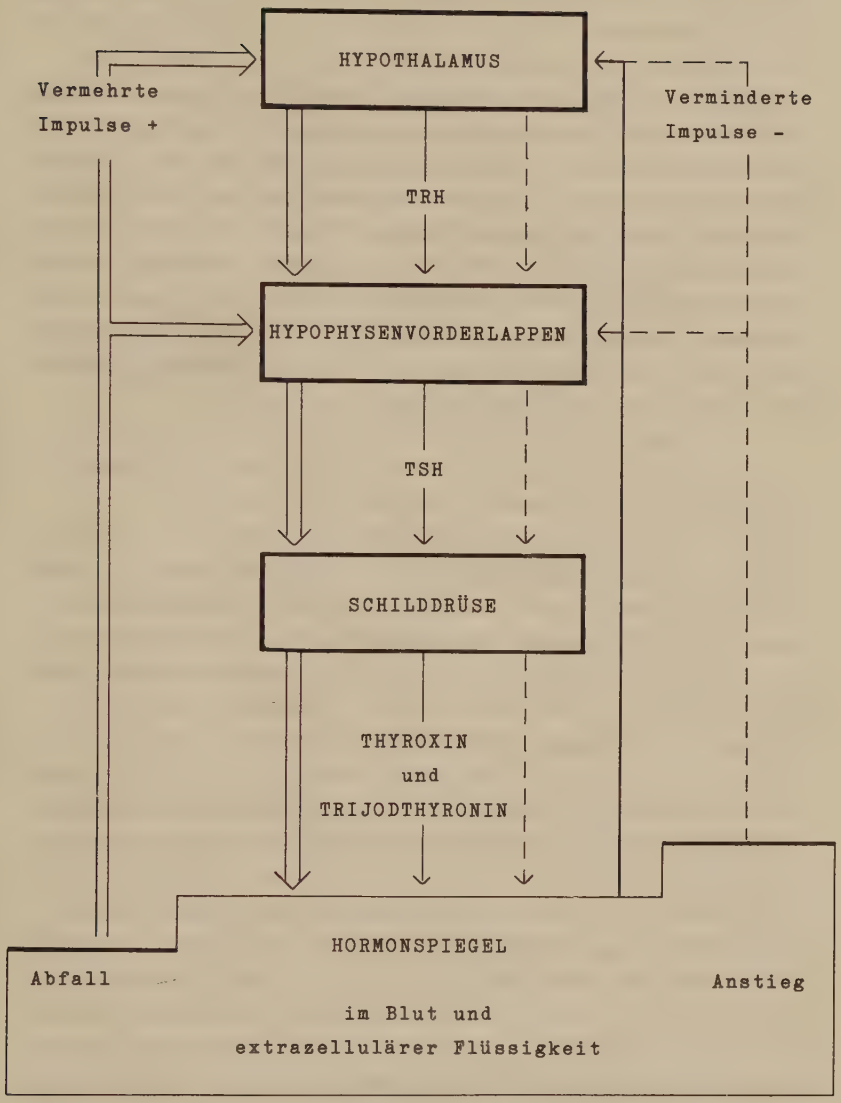


Abb.2 Regelmechanismus der Schilddrüsenfunktion

Eine tägliche Dosis von 20 mg erwies sich als ausreichend, um auch über viele Monate eine gleichbleibend stabile Euthyrose zu unterhalten.

Eine durch exogene TRH-Gaben induzierte Hyperthyreose ist nach den bisherigen Erfahrungen (42,44) auch bei stoffwechselgesunden Probanden nicht zu erwarten, weil die Wirkung einer zu großen TRH-Dosis durch die vermehrt ausgeschütteten peripheren Schilddrüsenhormone T3 und T4 wahrscheinlich auf der Ebene des Hypophysenvorderlappens blockiert wird. Selbst bei Gabe von 0.5 mg über einen Zeitraum von 30 Tagen beobachteten OGASHIWA und Mitarbeiter (44) keine gefährlichen Auswirkungen auf den Schilddrüsen-Hormonstoffwechsel gesunder Probanden.

2.2 Neurotrope Wirkungen des TRH

Über die neurotropen Wirkungen von TRH hat sich in der Literatur noch kein einheitliches Bild herauskristallisiert. Die neurotropen Wirkungen von TRH treten unabhängig vom Vorhandensein der Hypophyse und der Schilddrüse auf.
Dies wird in mehreren Tierversuchen nachgewiesen:

- TRH verkürzt im Gegensatz zu L-Trijodthyronin oder TSH die Ethanol- und Pentobarbitalnarkose (7,8,9,13,15,43, 46,55)

- Eine Hypophysektomie verändert die neurotropen Wirkungen von TRH nicht (8).

- Wie schon in der Einleitung erwähnt, wird TRH auch in primitiven Fischen nachgewiesen, die keine Schilddrüse besitzen (30).

Außerdem konnte mit Hilfe neuentwickelter Methoden wie Radioimmunoassays, Immunhistochemie mit Licht- und Elektronenmikroskop TRH im gesamten Nervensystem einschließ-

lich des Rückenmarks nachgewiesen werden (25). Die höchste Hormonkonzentration weist jedoch die Eminentia mediana auf (43).

Die Halbwertszeit von radiomarkiertem TRH in vivo beträgt etwa vier Minuten, wobei unterstellt werden kann, daß die wahre biologische Halbwertszeit des Hormons noch kürzer ist (41,49). Im Unterschied zu früheren Vorstellungen vermutet GUILLEMIN (25) daher, daß TRH auch außerhalb des Hypothalamus durch neuronale Elemente des zentralen Nervensystems gebildet wird. Es sei unwahrscheinlich, daß TRH von einer einzigen Quelle ausgehend zirkuliert und an einer weit entfernt liegenden Stelle lokal adsorbiert wird.

Die im Tierversuch beobachteten Hauptwirkungen von TRH auf das ZNS wurden bereits in der Einleitung erwähnt.

Über die EEG-Veränderungen nach TRH-Gabe finden sich widersprüchliche Literaturangaben.

Im Gegensatz zu BUCKLY (12), der keine EEG-Veränderungen bei Kaninchen beobachtete, wies BEALE et al. (5) Aufwacheffekte im EEG nach.

OGASHIWA und TAKEUCHI (44) untersuchten das EEG bei 17 Patienten mit langdauernder Bewußtlosigkeit oder Bewußtseinsverminderung. Dabei zeigten sich bei 3 Patienten EEG-Veränderungen, während bei den anderen die Hirnstromkurve durch TRH-Gabe unbeeinflußt blieb.

Die klinischen Untersuchungen haben sich vorwiegend auf die antidepressive Wirkung von TRH konzentriert.

GORDON (23) berichtet von 323 Patienten mit unipolarer Depression, denen TRH gegeben wurde. Bei 114 (36.4 %) zeigte sich eine leichte Besserung.

Andere Autoren, wie PRANGE (47) und AMSTERDAM (1) beobachteten eine vorübergehende Stimmungsaufhellung.

LOOSEN und Mitarbeiter (35) untersuchten die Wirkung von TRH auf die depressive Symptomatik im Alkoholentzug. Die Ergebnisse zeigten eine antidepressive Wirkung des TRH am Injektionstag. In den Tagen danach ließ sich dann

kein Unterschied mehr gegenüber der Kontrollgruppe nachweisen.

In der Mehrzahl der kontrollierten Untersuchungen (6,23,35,40,43,57) konnte jedoch eine therapeutische antidepressive Wirkung von TRH nicht festgestellt werden.

RASTOGI (48) und NEMEROFF (43) konnten eine Aktivitätssteigerung des Antidepressivum Imipramin durch gleichzeitige Gabe von TRH im Tierversuch nachweisen. Im Gegensatz dazu fand BENKERT et al. (6) bei endogen depressiven Patienten nach kombinierter Verabreichung von TRH und Imipramin keine verbesserte antidepressive Wirkung.

KRUSE (33) unterscheidet im Tierexperiment nach TRH-Gabe zwei unterschiedliche Arten von neurotropen Wirkungen: eine unmittelbar einsetzende, kurzdauernde und eine verzögernd einsetzende von längerer Dauer. Die Sofort-Effekte mit einem Maximum nach 20 Minuten werden mit der durch TRH ausgelösten ergotropen Aktivierung erklärt, während der zweite verzögerte Wirkungstyp mit einem Maximum nach 4 - 6 Stunden für eventuelle antidepressive Eigenschaften verantwortlich sein dürfte (33).

2.3 Hypothetischer Wirkungsmechanismus

Über den Wirkungsmechanismus der neurotropen Funktion von TRH gibt es verschiedene Theorien.

Einige Autoren (11,28,32) versuchen den Wirkungsmechanismus von TRH mit einer Stimulation biogener Amine im Zentralnervensystem zu erklären. Diese Vorstellung wird auch von HORST und Mitarbeitern (29) unterstützt, die die antidepressive Wirkung von TRH damit begründen, daß es die aktuelle Katecholaminkonzentration am Rezeptor infolge vermehrter Noradrenalin-Ausschüttung erhöht. Dies steht auch in engem Zusammenhang mit der Beobachtung von RASTOGI(48) und NEMEROFF (43), die durch TRH eine Verstärkung der antidepressiven Wirkung von Imipramin tier-

experimentell nachweisen konnten. Imipramin selbst hemmt die Aufnahme von Katecholaminen in die Zelle und trägt so ebenfalls zu einer Erhöhung der extrazellulären Katecholaminkonzentration bei (20).

YARBROUGH et al. (56,57) und COTT et al. (15) nehmen an, daß cholinerge Mechanismen bei der Wirkung von TRH eine Rolle spielen. Sie begründen dies mit der Tatsache, daß die durch TRH bewirkte Alkohol- und Pentobarbitalnarkoseverkürzung durch Gabe von Atropin aufgehoben wird. Bei Verabreichung von antiadrenergen Substanzen wie Phentolamin oder Propanolol wird dagegen keine Beeinflussung der Narkoseverkürzung beobachtet.

Ebenso widersprüchlich sind die Wirkungen von TRH auf den Dopamin-Metabolismus. BREESE et al. (8) fanden keinen Einfluß von TRH auf den Dopaminstoffwechsel, während MAREK und HAUBRICH (37) in Übereinstimmung mit MASSERANO (39) eine Erhöhung des Dopamins nach TRH-Gabe beobachteten.

KRUSE (33) zieht eine Serotonin potenzierende Wirkung in Betracht, die ein Hinweis für die stimmungsaufhellende Eigenschaft sein könnte.

Da TRH viele typische chemische Eigenschaften eines Neurotransmitters besitzt, wie z.B. das niedrige Molekulargewicht von 362, wasserlöslich und im Gewebe und Blut schnell inaktivierbar ist, denken JACKSON (30) und GUILLEMIN (25) an eine zentrale Transmitterfunktion von TRH. Für diese Theorie spricht auch die Beobachtung, daß TRH im gesamten ZNS, insbesondere an Nervenendigungen und Synapsen vorkommt (38).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Untersuchungsgang

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine offene pilot-Vergleichsstudie zweier Gruppen zu je 15 Patienten, deren Zuordnung nach einem zuvor festgelegten Randomisierungsplan erfolgte. Die Patienten wurden über die vorgesehene Untersuchung informiert und um ihr Einverständnis gebeten. Kranke, bei denen eine Schilddrüsenerkrankung bekannt war, wurden nicht in die Studie einbezogen. Das Alter der Patienten, Anästhesiedauer, Gesamtfentanyldosis, Art der operativen Intervention etc. gehen aus den Tabellen 1 und 2 hervor. Alle Patienten mußten sich neurochirurgischen Operationen unterziehen und erhielten Flunitrazepam (Rohypnol^R) - Fentanyl - Kombinationsnarkosen. Am Vorabend erhielten die Patienten als Durchschlafmittel 5 mg Nitrazepam (Mogadan^R). Vor der Operation wurden sie mit 1 - 2 ml Thalamonal^R und 0,5 - 1,0 mg Atropin prämediziert. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit intravenöser Injektion von 1,0 - 1,5 mg Rohypnol und 0,4 - 0,6 mg Fentanyl bei assistierter Beatmung mit einem N_2O/O_2-Gemisch. Nach Relaxation mit 50 - 100 mg Succinylcholin i.v. erfolgte die endotracheale Intubation mit einem Woodbridge-Spiraltrachealtubus (Ch 36 - 40). Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit einem N_2O/O_2-Gemisch kontrolliert beatmet. Zur postoperativen Beurteilung der Atemfunktion anhand von Blutgasanalysen wurde die A. radialis punktiert und eine Verweilkanüle gelegt. Der Hauptanteil der Fentanyl-Gesamtdosis wurde zur Anästhesie-Einleitung gegeben. Zur Erhaltung der Analgesie genügten Einzeldosen von 0,1 - 0,2 mg Fentanyl in Abständen von 30 - 60 min. Während des chirurgischen Eingriffs wurde mit Pancuronium relaxiert. Eine Infusionstherapie wurde durchgeführt. Zur Aufhebung einer evtl. noch bestehenden Restcurarisierung erhielten alle Patienten am Ende der Operation 1,0 mg Prostigmin und 0,5 mg Atropin i.v.

Nach Extubation und spontaner Atmung wurde den Patienten 2 ml arterielles Blut zur Beurteilung der Blutgasanalyse entnommen und die Schmerzschwelle mit Hilfe eines elektrischen Reizgerätes über zwei Nadelelektroden am Unterarm bestimmt. Als Elektroden dienten zwei Akupunkturnadeln, die an der Beugeseite des Unterarms von distal nach proximal im Abstand von jeweils 3 cm subcutan eingestochen wurden. Danach erhielten die Patienten der einen Gruppe 0,4 mg Relefact TRH i.v., die Kontrollgruppe 0,4 mg Naloxon intravenös. Nach 15, 30 und 60 min. wurden Blutproben für die Blutgasanalysen entnommen und die Schmerzschwelle bestimmt. Bis zur Messung wurde das Blut in Eiswasser bei 2 bis 4 ^{o}C aufbewahrt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 60 min. post operationem klinisch beobachtet. Dabei wurde vor allem die Bewußtseinslage beurteilt und die subjektiven Schmerzen erfragt. Die Blutgasanalysen wurden mit dem "Gas Check AVL-939" durchgeführt, der den pO_2-, pCO_2- und pH-Wert direkt mißt und aus diesen gemessenen Werten automatisch die O_2-Sättigung, den Base-Excess und das aktuelle Bicarbonat berechnet.

Die Schmerzschwelle wurde durch Elektrostimulation mit einem Myotest-Gerät der dänischen Firma Biometer gemessen. Durch einen Stimulator wurden Rechteckimpulse erzeugt; die Stärke diser Impulse stieg in 4 mA - Stufen von 0 - 40 mA linear an. Die Impulsfrequenz betrug 1/sec. Die Patienten gaben an, bei welcher Impulsstärke sie den Schmerz erstmalig empfunden haben.

Tab. 1 Ausgangswerte von Patienten der TRH-Gruppe

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Diagnose	Anästhesie-dauer [min.]	Gesamtdosis Fentanyl [mg]	letzte Fentanyldosis vor OP-Ende [mg]	[min.]
1	m	52	72	182	AV-Shuntrevision bei Hydrocephalus internus	180	0.70	0.10	30
2	w	57	64	153	AV-Shuntrevision bei Hydrocephalus internus	150	0.75	0.15	30
5	m	34	64	170	Bandscheibenprolaps L4/L5	75	0.80	0.20	30
6	m	30	77	175	Bandscheibenprolapsrezidiv L5/S1	110	0.70	0.10	75
8	m	38	63	165	Bandscheibenprolaps L4/L5	60	0.60	0.10	45
10	m	23	75	175	Osteom occipital links	175	0.90	0.10	85
12	m	50	63	167	Bandscheibenprolapsrezidiv L5/S1	85	0.80	0.10	25
16	m	39	62	176	Bandscheibenprolaps C6/C7	115	1.10	0.10	35
17	w	63	65	156	inkomplettes Cauda - Syndrom	85	0.60	0.10	65
19	m	39	88	182	Bandscheibenprolaps	90	0.80	0.10	45
22	w	52	84	168	Bandscheibenprolaps	90	0.70	0.10	30
23	m	40	78	176	Bandscheibenprolapsrezidiv L4/L5	80	0.80	0.10	15
27	m	63	78	170	Bandscheibenprolapsrezidiv L4/L5	80	0.70	0.20	40
28	m	60	113	190	Bandscheibenprolapsrezidiv L5/S1	60	0.70	0.10	50
30	m	47	80	183	Bandscheibenprolapsrezidiv	70	0.90	0.10	20

Tab. 2 Ausgangswerte von Patienten der Naloxon-Gruppe

Pat.-Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht [kg]	Größe [cm]	Diagnose	Anästhesie-dauer [min.]	Gesamtdosis Fentanyl [mg]	letzte Fentanyldosis vor OP-Ende [mg]	[min.]
3	w	40	60	158	Bandscheibenprolapsrezidiv L5/S1	120	0.75	0.15	60
4	m	48	76	173	Bandscheibenprolaps L4/L5	100	0.75	0.05	15
7	m	68	81	180	Bandscheibenprolaps L4/L5	95	0.60	0.10	60
9	w	61	86	169	Bandscheibenprolaps L4/L5	110	0.80	0.10	55
11	m	20	55	165	Maligner epiduraler Tumor in Höhe BWK 9 - 11	70	0.80	0.10	30
13	m	43	90	175	Bandscheibenprolaps L4/L5	120	0.80	0.10	60
14	m	42	92	178	Bandscheibenprolaps L5/S1	60	0.70	0.20	45
15	m	52	98	185	Bandscheibenprolaps L4/L5	80	0.80	0.10	65
18	m	47	66	169	Bandscheibenprolaps L4/L5	90	0.70	0.20	45
20	m	49	81	186	Bandscheibenprolaps L5/S1	60	0.90	0.20	15
21	m	67	64	162	spinaler Tumor Th1	70	0.90	0.10	20
24	w	50	66	157	Bandscheibenprolapsrezidiv L5/S1	85	0.60	0.20	40
25	m	39	84	179	Bandscheibenprolaps L4/L5	95	0.80	0.10	45
26	m	18	72	178	Schädel - Hirn - Trauma	115	1.00	0.20	40
29	w	33	54	152	Hypophysentumor	170	0.90	0.10	85

3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der blutgasanalytischen Daten erfolgte durch Berechnung der Mittelwerte (x) und Standardabweichungen (sx). Die Mittelwerte wurden mittels einer multivariaten Varianzanalyse geprüft. Es fanden sich bei keiner Meßreihe - auch innerhalb der Kontrollgruppe - Signifikanzen auf dem 5 % Niveau. Aus diesem Grund kann auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der TRH-Gruppe und der Kontrollgruppe (Naloxon) festgestellt werden.

3.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen 3 - 7 und in den Abbildungen 3 - 6 dargestellt. Die atemanaleptische Wirkung von TRH wurde anhand der Blutgasanalyse geprüft, da sie beim postoperativ noch benommenen Patienten die objektivste Methode darstellt.

3.3.1 Die Atemfunktion

Zu Vergleichszwecken sind im folgenden die Normbereiche (24) aufgeführt:

- pCO_2: 35 - 45 mm Hg
- pO_2: 75 - 100 mm Hg
- pH: 7.35 - 7.45
- O_2-Sättigung: 90 - 96 %
- BE für Männer: -2.4 / +2.3 mval/l
  für Frauen: -3.3 / +1.2 mval/l

pCO_2 (siehe Abbildung 3a)

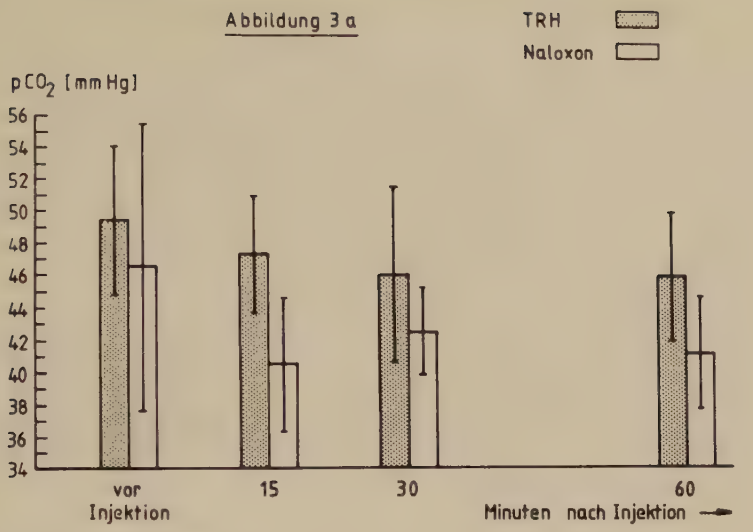
In der TRH - Gruppe lag der Ausgangswert von pCO_2 mit 49 mm Hg über der oberen Normgrenze und fiel dann kontinuierlich auf 46 mm Hg nach 60 min. ab. Die Patienten, denen Naloxon injiziert wurde, hatten einen Ausgangswert von 46 mm Hg, der nach 15 min. auf 40 mm Hg abfiel, dann jedoch nach 30 min. um 2 mm Hg anstieg. Nach 60 min. lag der Durchschnittswert bei 41 mm Hg.

pO_2 (siehe Abbildung 3 b)

Die Abhängigkeit des pO_2 vom Alter, der Körpergröße und dem Gewicht der Patienten wurde nicht berücksichtigt, da

nur die Werte vor und nach Applikation von TRH bzw. Naloxon verglichen wurden.

Durch unterschiedliche O_2-Gabe bei der Narkose-Ausleitung war die Streubreite der pO_2-Werte sehr groß, deshalb wurde im Histogramm bei den Werten "vor Injektion" keine Standardabweichung, sondern nur die Mittelwerte angegeben. Aus dem obengenannten Grund lagen die pO_2-Werte vor Injektion von TRH und Naloxon über 100. 15 min. nach TRH-Applikation war der Sauerstoffpartialdruck mit 62 mm Hg relativ niedrig, stieg dann nach 30 min. auf 69 mm Hg und nach 60 min. auf 70 mm Hg kontinuierlich an. Die Patienten der Naloxongruppe hatten nach 15 min. mit 72 mm Hg, nach 30 min. mit 73 mm Hg und nach 60 min. mit 77 mm Hg einen höheren durchschnittlichen Sauerstoffpartialdruck.



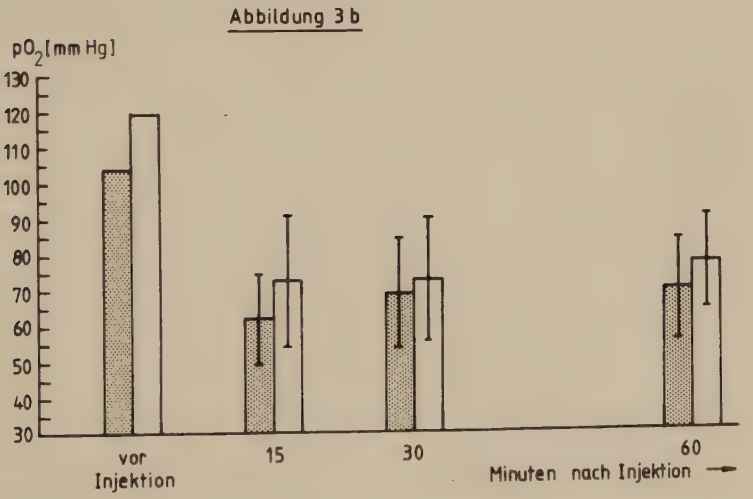


Abb.3 Übersicht über die durch Blutgasanalyse ermittelten Werte vor und nach TRH- bzw. Naloxon-Injektion

pH (siehe Abbildung 3c)

Entsprechend dem kontinuierlichen Absinken des pCO_2 stieg der pH-Wert von 7.29 vor Injektion von TRH stetig auf 7.35 an. In der Naloxon-Gruppe stieg der pH-Wert von 7.31 vor Injektion nach 15 min. auf 7.35 an und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes konstant auf diesem Niveau.

O_2-Sättigung (siehe Abbildung 3d)

Die O_2-Sättigung korreliert mit dem Sauerstoffpartialdruck.

BE (siehe Abbildung 3e)

Bei den Patienten, denen TRH verabreicht wurde, nahm der BE von -2.8 auf -1 zu. In der Naloxon-Gruppe ist ebenfalls initial ein leichter Anstieg von -2.7 auf -1.8 zu verzeichnen, der jedoch nach 60 min. wieder auf -2.1 zurückfiel.

Abbildung 3 c

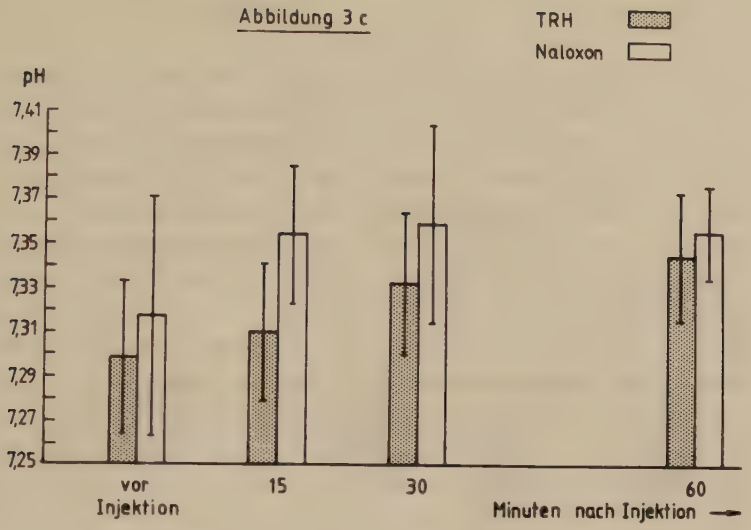
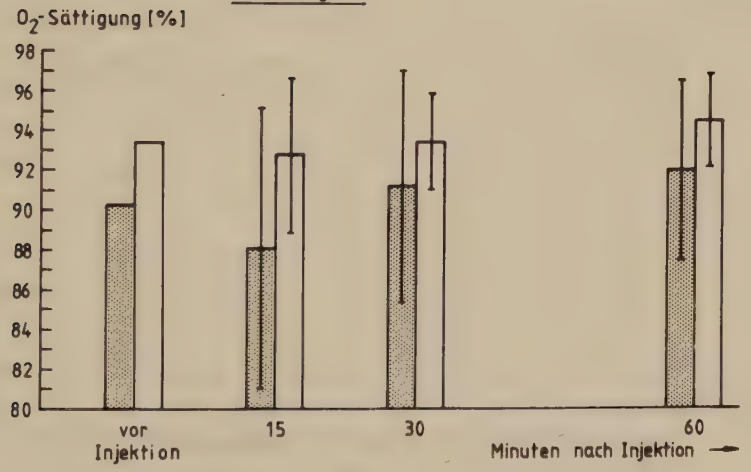
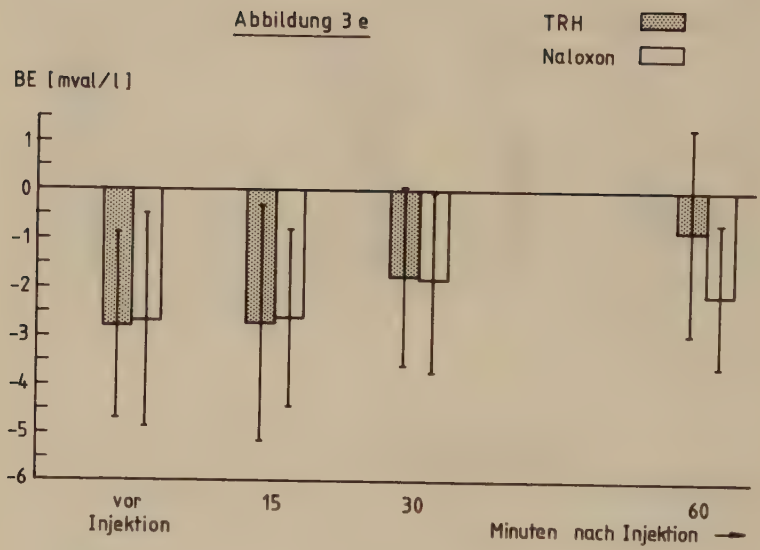


Abbildung 3 d



Fortsetzung Abb.3

Übersicht über die durch Blutgasanalyse ermittelten Werte vor und nach TRH- bzw. Naloxon-Injektion



Fortsetzung Abb.3

Übersicht über die durch Blutgasanalyse ermittelten Werte vor und nach TRH- bzw. Naloxon-Injektion

3.3.2 Bewußtseinslage (siehe Abbildung 4)

Nach Beendigung des operativen Eingriffs und der Extubation waren 6 Patienten, denen später TRH appliziert wurde, nicht ansprechbar und reagierten nur auf starke Schmerzreize. Am Ende des Beobachtungszeitraumes nach 60 min. zeigte einer von diesen noch eine unveränderte Bewußtseinslage Die Zahl der nicht ansprechbaren, aber auf leichte Reize reagierenden Patienten nahm von 1 auf 3, die ansprechbaren benommenen Patienten von 5 auf 8 zu. Der Anteil der Patienten, die von Anfang an wach waren, blieb auch nach 60 min. konstant. Während in der TRH-Gruppe zu Beginn 6 Patienten nicht ansprechbar waren und nur auf starke Reize reagierten, waren es in der Naloxon-Gruppe nur 3. Die Zahl der nicht ansprechbaren, aber auf leichte Reize reagierenden Patienten nahm von 2 auf 1, die der ansprechbaren, aber benommenen von 7 auf 1 ab. Auch in der Naloxon-Gruppe waren 3 Patienten postoperativ voll ansprechbar, am Ende des Beobachtungszeitraums waren bereits 7 Patienten wach.

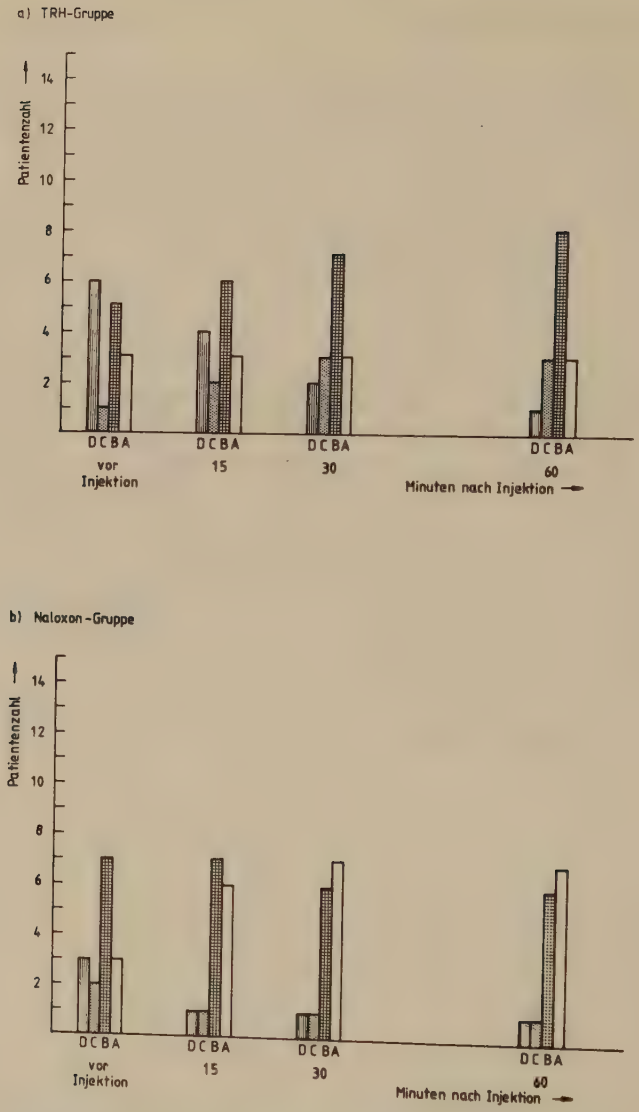


Abb.4 Zusammenstellung der postoperativen Bewußtseinslage vor und nach Applikation von a) TRH und b) Naloxon. Angegeben ist die Häufigkeit der jeweiligen Bewußtseinslage. Die Beurteilungskriterien variieren von A bis D :

A = wach
B = benommen, ansprechbar
C = nicht ansprechbar, Reaktion auf leichte Reize
D = nicht ansprechbar, Reaktion auf starke Reize

3.3.3 Schmerzschwelle (siehe Abbildung 5)

Aus der Abbildung ist deutlich zu erkennen, daß sich die Schmerzschwelle in beiden Gruppen mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Extubation erniedrigte. Jedoch empfanden in der Naloxon-Gruppe mehr Patienten als in der TRH-Gruppe schon bei geringer Reizstufe Schmerzen. 15 min. nach Naloxon-Applikation hat sich das Bild bereits deutlich zugunsten der Patienten verschoben, deren Schmerzschwelle bei 2 und 3 lag. In der Naloxon-Gruppe befand sich 1 Patient, der vor Injektion von Naloxon und über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum von 60 min. auch bei der stärksten Reizung mit Stufe 10 nicht reagierte.

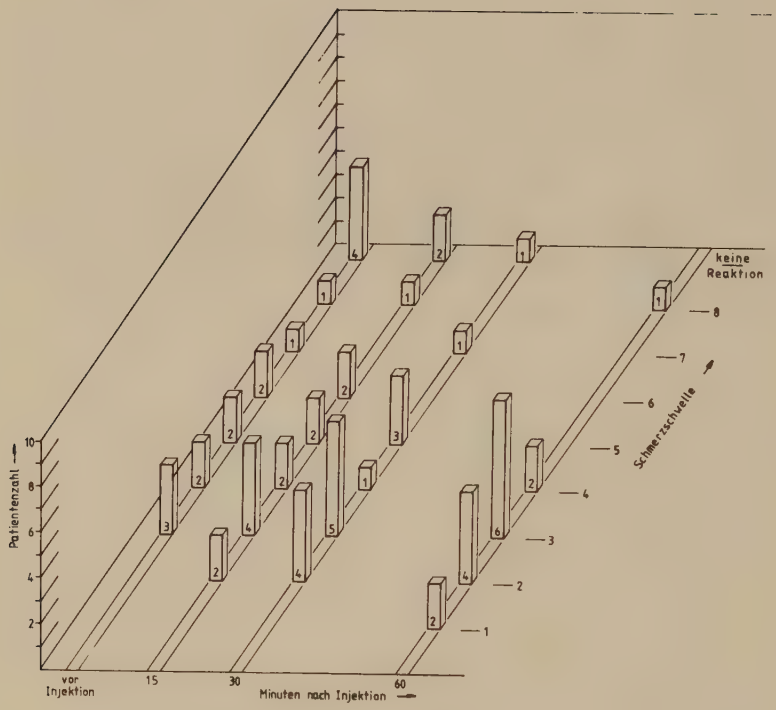


Abb.5 a) Zusammenstellung der Schmerzschwellen vor und nach TRH-Injektion.
Die Ziffern in den Blöcken entsprechen der Patientenzahl.

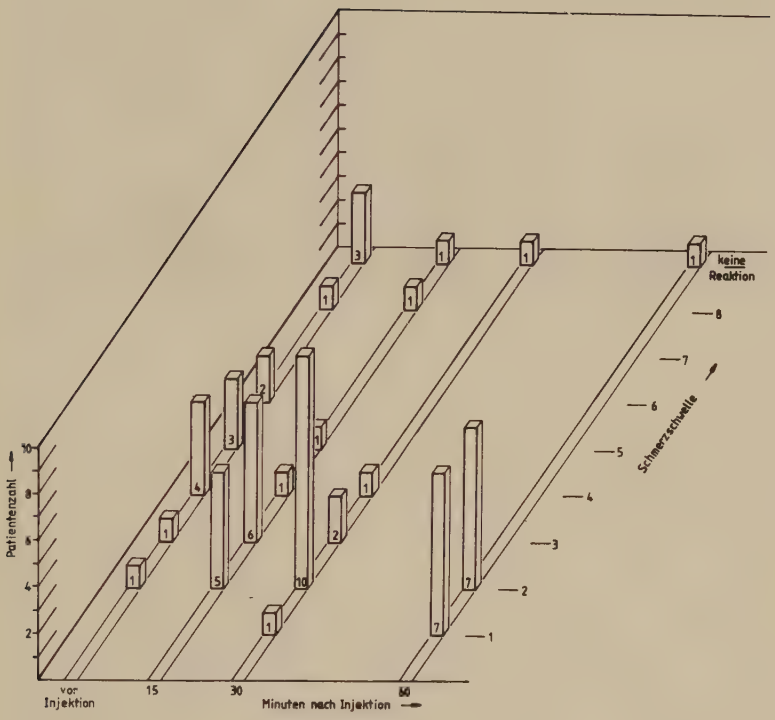


Abb.5 b) Zusammenstellung der Schmerzschwellen vor und nach Naloxon-Injektion.
Die Ziffern in den Blöcken entsprechen der Patientenzahl.

3.3.4 Schmerzintensität (siehe Abbildung 6)

Die Intensität der Schmerzwahrnehmung stieg über den Beobachtungszeitraum bei beiden Gruppen an. Vergleicht man jedoch beide Gruppen untereinander, so ist deutlich ersichtlich, daß bei der TRH-Gruppe der Anteil der Patienten, die keine oder nur leichte Schmerzen angaben, wesentlich größer ist als bei der Naloxon-Gruppe. In der TRH-Gruppe klagten am Ende des Beobachtungszeitraums nur 2 Patienten über starke Schmerzen, während bei der Naloxon-Gruppe 4 Patienten starke Schmerzen angaben. Bei 3 von diesen Patienten mußte eine Schmerzbekämpfung mit 2 ml Novalgin i.v. bzw. 1 ml Fortral i.m. durchgeführt werden.

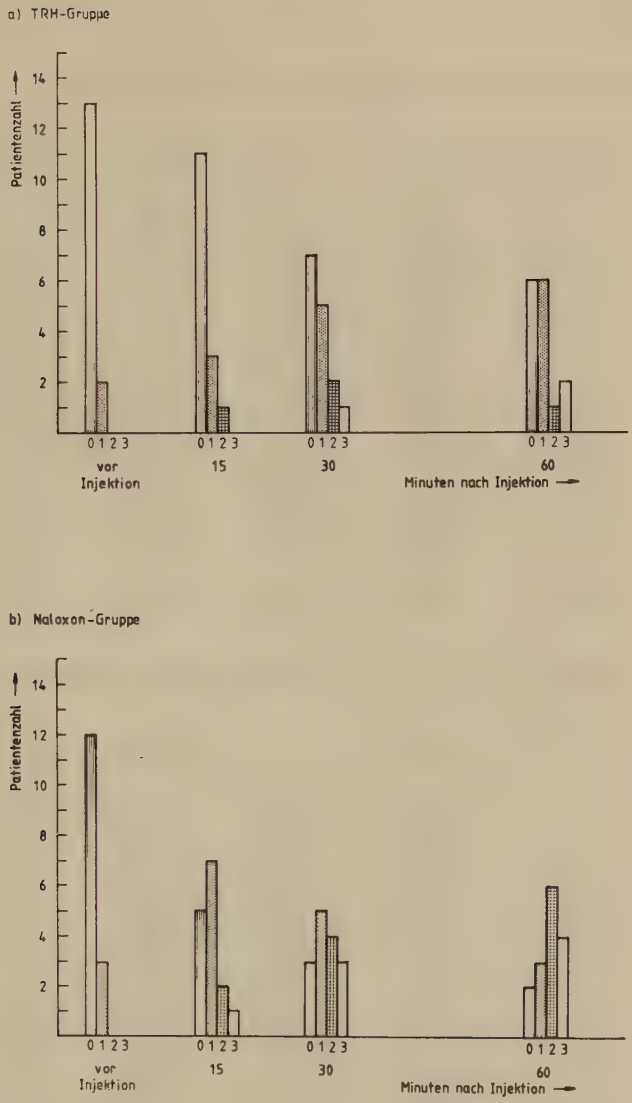


Abb.6 Zusammenstellung der nach den Schmerzgraden beurteilten postoperativen Analgesie vor und nach Applikation von a) TRH und b) Naloxon.
Schmerzintensität: 0 = keine 2 = mäßig
1 = wenig 3 = stark

Tab. 3

a) pH-Werte vor und nach Applikation von TRH

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
1	7.348	7.356	7.385	7.397
2	7.333	7.348	7.370	7.377
5	7.244	7.335	7.350	7.345
6	7.283	7.272	7.369	7.377
8	7.307	7.329	7.338	7.346
10	7.285	7.252	7.314	7.318
12	7.243	7.308	7.331	7.360
16	7.283	7.272	7.308	7.341
17	7.332	7.339	7.325	7.341
19	7.339	7.325	7.284	7.340
22	7.318	7.311	7.300	7.291
23	7.253	7.278	7.294	7.305
27	7.290	7.306	7.319	7.317
28	7.295	7.292	7.377	7.376
30	7.313	7.330	7.314	7.341
X	7.298	7.310	7.332	7.345
SX	0.034	0.031	0.032	0.029

b) pH-Werte vor und nach Applikation von Naloxon

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
3	7.383	7.386	7.359	7.363
4	7.336	7.359	7.353	7.351
7	7.334	7.386	7.358	7.374
9	7.373	7.346	7.362	7.376
11	7.341	7.351	7.504	7.351
13	7.343	7.338	7.360	7.349
14	7.257	7.334	7.339	7.347
15	7.323	7.349	7.367	7.359
18	7.199	7.304	7.303	7.311
20	7.361	7.401	7.355	7.399
21	7.259	7.347	7.363	7.367
24	7.277	7.317	7.316	7.330
25	7.272	7.313	7.325	7.340
26	7.387	7.382	7.347	7.363
29	7.316	7.396	7.374	7.366
X	7.317	7.354	7.359	7.356
SX	0.054	0.031	0.045	0.021

Tab. 4

a) pO_2-Werte vor und nach Applikation von TRH

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
1	218.34	78.56	90.27	84.74
2	53.55	64.78	63.16	72.56
5	243.71	81.08	90.93	92.11
6	84.70	72.51	77.10	79.56
8	217.93	66.71	73.54	75.21
10	37.44	58.04	80.96	84.49
12	155.34	70.04	84.42	66.59
16	84.70	72.51	83.22	88.80
17	119.47	67.49	71.29	68.66
19	57.40	40.81	46.04	53.54
22	44.86	57.20	50.38	50.38
23	79.83	57.59	59.07	55.22
27	55.04	41.40	50.98	61.16
28	55.52	45.94	51.18	50.50
30	46.73	51.08	62.83	60.16
X	103.64	61.72	69.03	69.58
SX	70.94	12.79	15.34	14.23

b) pO_2-Werte vor und nach Applikation von Naloxon

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
3	286.22	99.98	87.60	77.38
4	239.25	64.68	64.17	63.16
7	67.59	82.90	63.51	75.13
9	51.67	59.37	62.14	83.56
11	208.78	69.16	73.58	76.30
13	92.76	62.04	72.33	85.81
14	78.00	72.70	75.80	64.80
15	106.79	47.42	58.58	72.93
18	117.65	72.32	68.86	61.54
20	79.37	78.89	64.12	66.99
21	193.02	66.52	76.30	76.30
24	50.58	66.69	71.18	70.21
25	37.05	63.49	61.94	94.96
26	89.51	58.36	62.43	77.38
29	88.77	122.39	128.79	112.80
X	119.13	72.46	72.76	77.28
SX	75.79	18.38	17.26	13.28

Tab. 5

a) pCO_2-Werte vor und nach Applikation von TRH

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
1	43.85	44.87	40.68	48.04
2	47.01	44.79	37.02	37.12
5	52.93	48.14	43.34	45.20
6	52.84	48.18	45.19	44.52
8	53.61	45.10	40.21	46.28
10	47.65	53.81	48.43	45.20
12	58.49	46.69	43.91	41.73
16	52.84	48.18	50.85	46.39
17	47.45	47.65	46.77	40.50
19	47.28	51.94	53.53	51.55
22	42.33	42.13	42.82	48.67
23	49.66	42.82	47.98	48.37
27	49.99	49.99	48.14	48.43
28	42.17	42.56	43.05	44.03
30	53.53	52.44	58.19	52.04
X	49.44	47.29	46.01	45.87
SX	4.66	3.65	5.46	4.01

b) pCO_2-Werte vor und nach Applikation von Naloxon

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
3	37.73	34.50	41.66	42.07
4	44.89	47.21	47.72	47.92
7	45.20	37.86	43.83	41.97
9	41.83	42.53	41.34	40.60
11	44.11	41.83	45.10	42.33
13	34.99	40.84	36.78	37.77
14	56.40	44.10	42.80	41.70
15	42.92	43.52	40.94	41.04
18	69.09	43.72	46.09	44.51
20	42.63	31.82	40.35	31.72
21	51.36	41.09	41.58	40.11
24	39.72	36.20	39.53	40.41
25	54.01	43.73	42.56	40.02
26	39.23	39.13	43.63	42.07
29	53.79	38.77	43.07	42.40
X	46.53	40.46	42.47	41.11
SX	8.90	4.11	2.70	3.45

Tab. 6

a) O_2-Sättigung vor und nach Applikation von TRH

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
1	99.37	94.39	96.35	95.96
2	84.75	91.14	90.84	93.84
5	99.45	95.89	96.97	97.04
6	95.45	92.81	95.94	96.12
8	99.40	92.98	94.62	95.15
10	67.67	87.54	95.63	96.08
12	98.71	92.87	95.87	92.87
16	95.45	92.81	95.54	96.49
17	98.27	93.45	94.08	93.61
19	88.90	73.71	77.86	86.88
22	77.73	87.61	82.34	82.24
23	94.15	86.64	88.29	86.47
27	87.03	75.11	85.35	90.91
28	87.17	79.22	87.51	87.08
30	80.18	84.78	90.94	90.43
X	90.25	88.06	91.21	92.08
SX	9.55	7.06	5.83	4.56

b) O_2-Sättigung vor und nach Applikation von Naloxon

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
3	99.64	97.42	96.11	95.64
4	99.47	91.47	91.20	90.70
7	93.32	96.49	92.61	95.44
9	86.47	89.90	91.45	95.50
11	99.36	93.39	96.41	95.47
13	96.73	90.75	94.17	96.15
14	93.61	93.61	94.34	91.54
15	97.59	82.11	90.11	94.38
18	97.52	93.31	92.41	89.90
20	95.54	95.77	91.94	93.47
21	99.19	93.19	95.47	95.50
24	82.70	92.45	93.73	93.78
25	66.59	91.54	91.24	97.15
26	97.10	91.20	92.00	95.64
29	96.54	98.65	98.73	98.34
X	93.43	92.75	93.46	94.57
SX	8.86	3.89	2.40	2.34

Tab. 7

a) Base-Excess (BE) vor und nach Applikation von TRH

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
1	-1.56	-0.53	-0.47	+3.99
2	-1.37	-1.22	-3.15	-2.67
5	-5.05	-0.67	-1.60	-1.16
6	-2.66	-5.14	+0.67	+0.91
8	-0.38	-2.25	-3.72	-0.51
10	-4.33	-4.39	-1.89	-3.00
12	-3.24	-3.20	-2.75	-1.61
16	-2.66	-5.14	-1.58	-0.94
17	-0.84	-0.23	-1.65	-3.33
19	-0.75	+0.14	-2.33	+1.14
22	-4.12	-4.66	-5.08	-3.30
23	-5.70	-6.60	-3.54	-2.61
27	-3.17	-2.02	-1.81	-1.70
28	-5.81	-5.86	+0.31	+0.70
30	-0.18	+0.80	+1.89	+1.50
X	-2.79	-2.73	-1.78	-0.84
SX	1.92	2.42	1.82	2.12

b) Base-Excess (BE) vor und nach Applikation von Naloxon

Pat.-Nr.	vor Inj.	15′	30′	60′
3	-1.97	-3.35	-1.71	-1.19
4	-1.82	+0.76	+0.54	+0.40
7	-1.80	-1.54	-0.68	-0.42
9	-0.64	-2.23	-1.65	-1.40
11	-1.98	-2.24	+1.84	-1.88
13	-5.72	-3.53	-3.86	-4.13
14	-3.47	-2.52	-2.65	-2.58
15	-3.64	-1.57	-1.48	-1.99
18	-3.14	-4.58	-3.70	-3.84
20	-1.13	-3.61	-2.58	-3.79
21	-4.65	-2.71	-1.37	-1.78
24	-7.76	-6.76	-5.42	-4.14
25	-2.68	-3.86	-3.55	-3.65
26	-0.80	-1.20	-1.62	-1.19
29	+1.03	-0.33	+0.23	-0.56
X	-2.68	-2.62	-1.84	-2.14
SX	2.19	1.82	1.89	1.48

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit sind wir der analeptischen als einer der neurotropen Wirkungen von TRH nachgegangen.

4.1 Kritische Beurteilung der eigenen Ergebnisse

a) Die Atemfunktion

Die Zeitdifferenzen zwischen Operationsende und letzter Fentanyl-Applikation schwanken zwischen 15 und 65 min. bei insgesamt unterschiedlicher Anästhesiedauer. Von einer "identischen Atemdepression" am Ende des operativen Eingriffs kann daher kaum ausgegangen werden. Außerdem war eine standardisierte Narkosesusleitung durch unterschiedliche O_2-Gabe nicht möglich. Vor allem die Ausgangswerte der Blutgasanalyse, die unmittelbar am Operationsende registriert wurden, sind sehr unterschiedlich, da sie noch den Effekt der kontrollierten Beatmung widergaben. Trotz Randomisierung war zufällig in der TRH - Gruppe postoperativ vor Injektion die Zahl der stark ausgeprägten Atemdepressionen höher. Möglicherweise ist das auch ein Grund, warum in der TRH-Gruppe die O_2-Sättigung konstant niedriger war als bei den Naloxon-Patienten. Bei 7 von 15 Patienten, die mit TRH behandelt wurden, war nach 60 min. aufgrund der schlechten Blutgaswerte eine zusätzliche Gabe von 0.4 mg Naloxon i.v. erforderlich. Die Naloxonanwendung führte bei diesen Patienten zu einer raschen und wirksamen Aufhebung der Atemdepression. Es besserte sich daraufhin auch zusehends der Bewußtseinszustand. Aufgrund unserer statistischen Ergebnisse könnte man zu dem Schluß gelangen, daß TRH bei der fentanylbedingten Atemdepression gleichwertig ist. Dem steht jedoch die obengenannte Beobachtung entgegen, daß bei fast der Hälfte der Patienten in der TRH-Gruppe Naloxon nachgespritzt werden mußte, worauf unmittelbar

eine Besserung eintrat. Allerdings ist stets zu berücksichtigen, daß die Anzahl der Patienten für eine statistische Aussage relativ gering ist.

Auch waren die mittleren pCO_2-Werte nach Gabe von TRH in allen Untersuchungsphasen nach der Extubation, wenn auch nicht statistisch signifikant, so doch deutlich höher als in der Naloxon-Gruppe

b) Bewußtseinslage

Die verwendeten Medikamente Thalamonal^R, Rohypnol^R und Fentanyl bewirken in unterschiedlichem Ausmaß eine Somnolenz; wobei die Wirkung nicht nur von der Dosis, sondern auch von individuellen Parametern abhängig ist. Die Bestimmung der Bewußtseinslage ist auch von subjektiven Kriterien abhängig - einerseits von der Mitarbeit des Patienten, andererseits von der Beurteilung des Untersuchers. So ist die von uns verwendete Klassifizierung der Bewußtseinslage der Patienten eine äußerst grobe Methode, die bestenfalls einen ungefähren klinischen Überblick vermittelt. Trotzdem zeigten unsere Untersuchungen ein deutlich schnelleres Aufklaren der Patienten, die Naloxon erhalten haben. Gemäß der Untersuchungen von OGASHIWA und TAKEUCHI (44) hätte man erwarten können, daß bei den Patienten der TRH - Gruppe eine raschere Bewußtseinsaufhellung erfolgen würde. Wenn man jedoch bedenkt, daß Fentanyl eine bewußtseinsdämpfende Wirkungskomponente besitzt, die infolge Antagonismus durch Naloxon aufgehoben wird, ist das durchschnittlich raschere Aufklaren der Gruppe der Naloxon-Patienten einsichtig. Eine Wirkung über die Atemfunktion ist auszuschließen, da keiner der Patienten pCO_2-Werte erreichte, die eine Bewußtseinstrübung im Sinne einer CO_2-Narkose verursacht haben könnte.

c) Schmerzwahrnehmung

Die Schmerzschwelle wird sowohl von der eingesetzten Fentanyldosis als auch von der individuellen Schmerzempfindlichkeit und seelischen Schmerzverarbeitung beeinflußt. Die individuelle Schmerzempfindlichkeit ist sehr verschieden und hängt nach DUDZIAK (17) wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Entwicklung des endorphinergen Systems zusammen. Aus obengenannten Gründen kann die Registrierung der Schmerzintensität nur eine orientierende Aussage über die Schmerzwahrnehmung der Patienten liefern.

Trotzdem ist bemerkenswert, daß die Schmerzschwelle nach der Applikation von Naloxon wesentlich schneller und bei mehr Patienten abnimmt als bei TRH-Gabe. Dies läßt sich wiederum durch den "opiatantagonistischen Effekt" des Naloxon erklären. So nahm auch nahezu synchron zum Wachheitsgrad die Intensiät der postoperativen Analgesie ab.

4.2 Vergleich mit anderen Untersuchungen

In vorliegender Arbeit werden die atemanaleptischen Parameter der TRH-Wirkung klinisch untersucht. In der Literatur finden sich bisher keine vergleichbaren Untersuchungen.

Die unzureichende analeptische Wirkung von TRH in unserer Studie könnte auf der von METCALF et al. (40) beschriebenen niedrigen Halbwertszeit und der geringen Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, beruhen. Dies liegt wahrscheinlich auch der Beobachtung von BROWN (11) zugrunde, der die neurotrope Wirkung im Tierexperiment ausschließlich bei direkter Injektion in den Liquorraum fand.

Die weitere Forschung konzentriert sich deshalb darauf, ein stabileres Peptid mit TRH - Wirkung zu finden,

das sowohl eine längere Halbwertszeit als auch eine bessere Liquorgängigkeit besitzt.

4.3 Schlußfolgerung

Die Auswertung dieser klinischen Studie zeigt, daß eine atemanaleptische Wirkung von TRH nicht gesichert werden konnte. Dagegen läßt sich zeigen, daß die erwünschte analgetische Wirkung von Fentanyl postoperativ kaum beeinträchtigt wird. Wir haben gesehen, daß Naloxon aufgrund des reinen Antagonismus die opiatbedingte Atemdepression zufriedenstellend aufheben kann, während die Analgesie nicht lange erhalten bleibt. In der Literatur (2,3,6,22,45) bestehen erhebliche Differenzen darüber, ob die Reversion der Atemdepression ohne gleichzeitige Reversion der Analgesie überhaupt möglich ist.

Autoren wie DICK (16) und GATTIKER (22) empfehlen die sogenannte Titrationsmethode, wonach nur 0.2 mg Naloxon i.v. und 20 - 30 min. später 0.2 mg Naloxon i.m. appliziert werden. Dabei besteht aber die Gefahr eines Rebounds der Atemdepression, der besonders durch Wiedereinschlafen der Patienten nach Beendigung der unmittelbar postoperativen Stimulierung ausgelöst werden kann (52). Da das Thyreotropin-Releasing Hormon, wie OGASHIWA und TAKEUCHI (44) vermuten, direkt auf das limbische und retikuläre System wirkt, ist anzunehmen, daß sich beide Medikamente bei der Aufhebung der fentanylbedingten Atemdepression ergänzen. Es wäre daher naheliegend, beide Medikamente zu kombinieren und Naloxon in der halben Dosierung (0.2 mg) zu applizieren. Hiermit könnte bei gleicher atemanaleptischer Wirksamkeit die Schmerzintensität verringert werden.

Um eine eindeutige Aussage über die neurotrope Wirkung von TRH machen zu können, ist die Anzahl der in vorliegender Arbeit untersuchten Patienten zu gering. Dazu sind Untersuchungen an einem großen Kollektiv - auch unter

Einschluß von gesunden Probanden erforderlich. Erst dann könnte eine endgültige Aussage über die neurotrope bzw. atemanaleptische Wirkung von TRH beim Menschen getroffen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die tierexperimentell gefundene analeptische Wirkung von TRH klinisch untersucht.

30 Patienten, die sich neurochirurgischen Operationen unterziehen mußten, erhielten eine Flunitrazepam-Fentanyl-Kombinationsnarkose. Nach Eintritt der Spontanatmung wurde den Patienten zur Antagonisierung der fentanylbedingten Atemdepression nach einem Randomisierungsplan TRH oder Naloxon intravenös gespritzt.

Anhand der arteriellen Blutgasanalyse vor, 15, 30 und 60 min. nach Injektion des Antagonisten wurde die atemanaleptische Wirkung von TRH beurteilt und mit der Kontrollgruppe (Naloxon) verglichen. Gleichzeitig wurde die Schmerzschwelle der Patienten mit Hilfe eines elektrischen Reizgerätes über zwei Nadelelektroden am Unterarm bestimmt. Ferner wurden die Patienten 60 min. postoperativ klinisch beobachtet, insbesondere hinsichtlich der Bewußtseinslage und der Schmerzintensität.

Dabei fanden wir folgende Ergebnisse:

1. Eine atemanaleptische Wirkung von TRH konnte nicht gesichert werden.

2. Die postoperative Bewußtseinsaufhellung war bei den TRH-Patienten gegenüber der Naloxongruppe verzögert.

3. Die Schmerzschwelle lag während des gesamten Beobachtungszeitraums nach TRH-Gabe deutlich höher als bei der Naloxon-Applikation.

4. Die Schmerzintensität war postoperativ in der TRH-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe.

Damit ergeben sich diese Schlußfolgerungen:

Eine atemanaleptische- und Weckwirkung von TRH nach einer Flunitrazepam-Fentanyl-Narkose konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings beeinträchtigt TRH postoperativ die erwünschte analgetische Wirkung von Fentanyl weniger als Naloxon.

6. LITERATURANGABEN

1) AMSTERDAM, J. et al.:
Thyreotropin-releasing hormone's mood-elevating effects in depressed patients, anorectic patients, and normal volunteers.
Am. J. Psychiatry 138, 115-116 (1981)

2) ANDERSEN, R., J. DOBLONG and S. REFSTAD:
Postanaesthetic use of naloxone hydrochloride after moderate doses of Fentanyl.
Acta anaesth. scand. 120, 255-258 (1976)

3) ARNER, S. and E. GORDON:
The antagonist effect of naloxone hxdrochloride after neuroleptanaesthesia during neurosurgery.
Acta anaesth. scand. 20, 201 (1976)

4) ARONSKI, A. und A. KÜBLER:
Eigene Untersuchungen zur Wirkung von Naloxon.
Anästhesist 26, 354-356 (1977)

5) BEALE, J.S., R.P. WHITE and SHANG-PO HUANG:
EEG and blood pressure effects of TRH in rabbits.
Neuropharmacology 16, 499-506 (1977)

6) BENKERT, O. und K.H. LUECKE:
Wirkung von Thyreotropin Releasing-Hormon im Vergleich zu Placebo bei mit Imipramin behandelten depressiven Patienten.
Arzneimittel-Forsch. 26, 1162 (1976)

7) BISSETTE, G., C.B. NEMEROFF, P.T. LOOSEN, G.R. BREESE and G.B. BURNETT:
Modification of pentobarbital induced sedation by natural and synthetic peptides.
Neuropharmacology 17, 229-237 (1978)

8) BREESE, G.R., J.M. COTT, B.R. COOPER, A.J. PRANGE jr. M.A. LIPTON and N.P. PLOTNIKOFF:
Effects of TRH on the actions of pentobarbital and other centrally acting drugs.
J. Pharmacol. and Exper. Ther. 193, 11-22 (1975)

9) BREESE, G.R., J.M. COTT, B.R. COOPER, A.J. PRANGE, and M.A. LIPTON:
Antagonism of ethanol narcosis by TRH.
Life Sciences 14, 1053-1063 (1974)

10) BOWERS, C.Y., A.V. SCHALLY, A. WELL, G.A. REYNOLDS and K. FOLKERS:
Chemische und biologische Identität des von Rindern oder Menschen stammenden Thyreotropin freisetzenden Hormons.
6. Int. Thyroid Conference, Wien, Juni 1970

11) BROWN, M.R.:
Thyreotropin releasing factor: a putative CNS regulator of the autonomic nervous system.
Life Sciences 28, 1789-1795 (1981)

12) BUCKLEY, M., W. TORMY, D. O'KELLY and A. DARRAGH:
Effect of TRH on the sleep EEG and endocrine profile.
Psychoneuroendocrinology 4, 363-365 (1979)

13) CARINO, M.A., J.R. SMITH, B.G. WEICK and A. HORITA:
Effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) microinjected into various brain areas of conscious and pentobarbital-pretreated rabbits.
Life Science 19, 1687-1692

14) COSTALL, B., S.-C.G. HUI, G. METCALF and R.J. NAYLOR:
A study of the changes in motor behaviour caused by TRH on intracerebral injection.
Eur. J. Pharmacol. 53, 143-150 (1979)

15) COTT, J.M., G.R. BREESE, B.R. COOPER, T.S. BARLOW and A.J. PRANGE jr.:
Investigations into the mechanism of reduction of ethanol sleep by thyreotropin-releasing hormone.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 196, 594-604 (1976)

16) DICK, W., P. MILEWSKI, E. KNOCHE und E. TRAUB:
Zur klinischen Anwendung von Naloxon nach Kurznarkosen mit Opiatanalgetika.
Anaethesist 27, 272-279 (1978)

17) DUDZIAK, R.:
Lehrbuch der Anästhesiologie, Schattauer Verlag, Stuttgart, Berlin, New York 1980

18) EXTEIN, I.:
Differentiating mania from schizophrenia by the TRH test.
Am. J. Psychiatry 137, 981-982 (1980)

19) FOLKERS, K., F. ENZMANN, J. BOLER, C. BOWERS and A.V. SCHALLY:
Discovery of modification of the synthetic tripeptide-sequence of the thyreotropine-releasing hormone having activity.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 123-126 (1969)

20) FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
2.Auflage, Wissenschaftsverlag Mannheim, Wien, ZÜrich 1977

21) FURLONG, F.W., G.M. BROWN and M.F. BEEDING:
TRH : Differential antidepressant and endocrinological effects.
Am. J. Psychiatry 133, 1187-1190 (1976)

22) GATTIKER, R., W. DIMAI, J. BERLIN und G. HOSSLI:
Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxon nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthesie in der Gefäßchirurgie.
Anaethesist 27, 267-271 (1978)

23) GORDON, A.E.:
Results of european clinical trials on the therapeutic use of thyrotropin releasing hormone (TRH) in psychiatry.
Psychopharmacol. Bull. 11, 20 (1975)

24) GROSS, R. und P. SCHÖLMERICH:
Lehrbuch der Inneren Medizin
5.Aufl., Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1977

25) GUILLEMIN, R.:
Physiologische und klinische Bedeutung hypothalamischer und extrahypothalamischer Hirnpeptide.
Triangel (Hrsg. Fa.Sandoz) 15, 1-7 (1976)

26) HIERHOLZER, K. und D. NEUBERT:
Endokrinologie I
Band 18, 1.Aufl., Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1977

27) HORITA, A., M.A. CARINO and R.M. CHESTNUT:
Influence of thyrotropin-releasing hormone on drug-induced narcosis and hyperthermia in rabbits.
Psychopharmacology 49, 57-62 (1976)

28) HORITA, A., M.A. CARINO and H. LAI:
Influence of catecholamine antagonists and depletors on the CNS effects of TRH in rabbits.
Progr. Neuro-Psychopharmacol. 1, 107-113 (1977)

29) HORST, W.D. and N. SPIRT:
A possible mechanism for the antidepressant activity of thyrotropin-releasing hormone.
Life Science 15, 1073-1082 (1974)

30) JACKSON, J.M.D. and S. REICHLIN:
Thyrotropin-releasing hormone: Distribution in hypothalamic and extrahypothalamic brain tissues of mammalian and submammalian chordates.
Endocrinology 95, 854 (1974)

31) JACOBS, L., P.J. SNYDER, R.D. UTIGER and W.H. DAUGHADAY:
Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects.
J. Clin. Endocr. 36, 1069 (1973)

32) KELLER, H.H., G. BARTHOLINI and A. PLETSCHER:
Enhancement of cerebral noradrenaline turnover by thyrotropin releasing hormone.
Nature 248, 528-529 (1974)

33) KRUSE, H.:
Pharmacological profile of TRH: Indications for antidepressant effects in man ?.
Symposium Rome "Depressive Disorders", Mai 1977
Schattauer Verlag Stutgart

34) KRUSE, H.:
Neuropharmacological studies with TRH and other hypothalamic hormones.
Naunyn-Schmiedeberg's Archiv of Pharmacol.
297, 61-62 (1977)

35) LOOSEN, P.T., I.C. WILSON, P.P. LARA, A.J. PRANGE jr. C. PETTUS:
Treatment of depressive state in alcohol withdrawal syndromes by thyrotropin releasing hormone.
Arzneimittelforschung 26, 1164-1166 (1976)

36) MAILMAN, R.B.:
The effects of thyrotropin-releasing hormone and other drugs on the actions of alcohol.
Adv. Exp. Med. Biol. 126, 509-522 (1980)

37) MAREK, K. und D.R. HAUBRICH:
Thyrotropin-releasing hormone increased catabolism of catecholamines in brains of thyroidectomized rats.
Biochem. Pharmac. 26, 1817-1818 (1977)

38) MARTIN, J.B., L.P. RENAUD and P. BRAZEAU:
Hypothalamic peptides: new evidence for "peptidergic" pathways in the C.N.S.
Lancet 7931, 393-395 (1975)

39) MASSERANO, J.M.:
TRH increases locomotor activity in rats after injection into the hypothalamus.
Eur. J. Pharmacol. 69, 217-219 (1981)

40) METCALF, G.:
Is thyreotropin releasing hormone an endogenous ergotropic substance in the brain ?
Lancet 8220, 586-589 (1981)

41) NAIR, R.M.G., T.W. REDDING and A.V. SCHALLY:
Site of inactivation of thyrotropin-releasing hormone by human plasma.
Biochemistry 10, 3621-3624 (1971)

42) NEMEROFF, C.B., G. BISETTE, J.B. MARTIN, P. BRAZEAU, W. VALE, J.S. KIZER and A.J. PRANGE jr.:
Effect of chronic treatment with TRH or an analog of TRH.
Neuroendocrinology 30, 193-199 (1980)

43) NEMEROFF, C.B., P.T. LOOSEN, G. BISETTE, P.J.Manberg, J.C. WILSON, M.A. LIPTON and A.J. PRANGE jr.:
Pharmaco-behavioral effects of hypothalamic peptides in animals and man: focus on TRH and Neurotensin.
Psychoneuroendocrinology 3, 279-310 (1977)

44) OGASHIWA, M. and K. TAKEUCHI:
Clinical studies of TRH-tartrate as a direct stimulant to the central nervous system.
Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.
17, 145-151 (1979)

45) PATSCKE, D.:
Naloxon (Eine klinische Untersuchung zur Frage der Dosierung).
Z. prakt. Anaesth. 13, 127 (1978)

46) PRANGE jr., A.J., G.R. BREESE, J.M. COTT, B.R.Martin, B.R. COOPER, I.C. WILSON and N.P. PLOTNIKOFF:
TRH: Antagonism of pentobarbital in rodents.
Life Science 14, 447-455 (1974)

47) PRANGE jr., A.J. and J.C. WILSON:
Behavioral effects of TRH in animals and man: a generic hypothesis.
Psychopharmacol. Bull. 11, 22-23 (1975)

48) RASTOGI, R.B.:
Thyrotropin releasing hormone: neurochemical evidence for the potentiation of imipramine effects on the metabolism and uptake of brain catecholamines.
Psychopharmacology 72, 85-91 (1980)

49) REDDING, T.W. and A.V. SCHALLY:
Studies on the inactivation of thyrotropin releasing hormone.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 131, 415-425 (1969)

50) RETIENE, K., F. SCHULZ und A. MÜLLER:
Möglichkeiten der Anwendung von Thyreotropin-Releasing Hormon.
Med. Klinik 68, 1146-1150 (1973)

51) SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie
4. Auflage, Thieme Verlag 1979

52) SCHAER, H., K. BAASCH und F. REIST:
Die Atemdepression nach Fentanyl und ihre Antagonisierung mit Naloxon.
Anästhesist 27, 259-266 (1978)

53) SCHALLY, A.V., T.W. REDDING, C.Y. BOWERS and J.F. BARRETT:
Isolation and properties of porcine thyreotropin releasing hormone.
J. biol. Chem. 244, 4077 (1969)

54) SCHALLY, A.V., A. ARIMURA, C.Y. BOWERS, J. WAKABAYASHI, A.J. KASTIN, T.W. REDDING, J.C. MITTLER, R.M.G. NAIR, P. PIZZOLATO and A.J. SEGAL:
Purification of hypothalamic releasing hormones of human origin.
J. Clin. Endocr. 31, 291 (1970)

55) STANTON, T.L., A. WINOKUR and A.L. BECKMAN:
Reversal of natural CNS depression by TRH action in the hippocampus.
Brain Res. 181, 470-475 (1980)

56) YARBROUGH, G.G.:
Studies on the neuropharmacology of thyrotropin-releasing hormone and a new TRH-analog.
Eur. J. Pharmacol. 48, 19-27 (1978)

57) YARBROUGH, G.G.:
On the neuropharmacology of thyrotropin-releasing hormone (TRH).
Prog. in Neurobiology 12, 291-312 (1979)

Lebenslauf

Am 28. 12. 1955 wurde ich, Adelheid Glöser, als Tochter des Dr. jur. Karlgeorg Glöser und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Frauer in Stuttgart geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule und des Elly-Heuss-Knapp-Gymnasiums in Heilbronn legte ich dort im Sommer 1975 die Reifeprüfung ab. Anschließend begann ich mit dem Studium der Pharmazie in Berlin und wechselte im Sommersemester 1976 an die Universität Tübingen über. Im Wintersemester 1977/78 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Mainz auf und legte dort im März 1979 die Ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester studierte ich in Tübingen, wo ich im März 1980 das 1. Staatsexamen und im August 1982 das 2. Staatsexamen bestand. Während des Praktischen Jahres erfolgte meine Ausbildung im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart und im Pädiatrischen Zentrum des Olgahospitals Stuttgart.

Am 27. 3. 1984 schloß ich das Studium der Medizin mit dem 3. Staatsexamen in Tübingen ab.